Der Einfluß von Tabakrauchbestandteilen auf physiologische Parameter beim Menschen

Hans-Joachim Schlegel

1979

Aus dem Deutschen Herzzentrum München
Institut für Klinische Chemie
Vorstand: Prof. Dr. med. H.Schievelbein

DER EINFLUSS VON TABAKRAUCHBESTANDTEILEN AUF PHYSIOLOGISCHE PARAMETER BEIM MENSCHEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt
von

Hans-Joachim Schlegel
aus
München

München 1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München
Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Schievelbein
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. M. Knedel
Dekan: Prof. Dr. med.W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 30.1.1979

UNIV. LEIDEN BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A) EINLEITUNG	1
B) PROBLEMSTELLUNG	6
C) VERSUCHSAUFBAU UND METHODIK	
1. Versuchseinheiten	7
2. Testmaterial	7
3. Zeitlicher Ablauf	8
4. Statistische Anlage	8
5. Gemessene Variable	9
6. Meßmethoden	10
D) ERGEBNISSE	
1. Anzahl der gerauchten Zigaretten	12
2. Beurteilung der Testzigaretten A und B	12
3. Meßergebnisse	14
E) DISKUSSION	
1. Anzahl der gerauchten Zigaretten	16
2. Wirkungen auf die Organsysteme	17
3. Statistische Anlage	20
F) ZUSAMMENFASSUNG	21
G) LITERATURVERZEICHNIS	23

A) EINLEITUNG

Erkrankungen an Herz und Gefäßen stehen an erster Stelle der Todesursachen in der westlichen Welt. In der Bundesrepublik Deutschland sterben pro Jahr laut Statistischem Jahrbuch 240.000 Menschen an Krankheiten des kardiovaskulären Systems. Das Auftreten dieser Erkrankungen wird in hohem Maße begünstigt durch die sogenannten Risikofaktoren, zu denen auch das inhalierende Rauchen zählt.

Vollständige Eliminierung des Risikofaktors Rauchen erscheint unmöglich, größere Bedeutung liegt vielmehr in den Aufgaben der Präventivmedizin und der Gesundheitspolitiker, die für die Schädigung des Herz-Kreislaufsystems verantwortlichen Substanzen in Tabak und Tabakrauch zu ermitteln und Wege zu ihrer Ausschaltung zu finden, um auf diese Weise die Morbidität und Mortalität an kardiovaskulären Erkrankungen zu senken.

Durch inhalierendes Rauchen ausgelöste Gefäßprozesse betreffen das gesamte arterielle System. Unzweifelhaft ist Rauchen ein Risikofaktor für die Entstehung einer Thrombangiitis obliterans (31), ebenso unbestritten ist seine Bedeutung für die Ätiopathogenese der atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen an peripheren (23, 55) und Iliacal- und Femoralarterien und Aorta (30) sowie der Koronargefäße mit den Folgen Angina pectoris, Sekundenherztod und Myokardinfarkt (2, 4, 11, 16, 18, 24, 33, 41). Die pathophysiologischen Mechanismen, mit Hilfe derer inhalierendes Rauchen die obliterierenden Arteriopathien auslöst, sind noch nicht sicher aufgeklärt; als erwiesen kann man lediglich die durch Rauchen induzierte Thrombozytenabscheidung auf der Arterieninnenwand und gesteigerte Adhäsionsbereitschaft der Blutplättchen ansehen (5, 19, 23, 35, 36, 46, 47). Dies ist nach heutiger Anschauung der zentrale Vorgang in der Entstehung der Arterienverschlußkrankheit. Dabei fanden einige Autoren eine signifikant erhöhte Plättchenzahl (35), andere eine leicht erniedrigte (36, 47), in anderen Arbeiten wurden keine Un-

terschiede in der Thrombozytenzahl nach Rauchen festgestellt (22). Offen ist jedoch die Frage, welche Bestandteile des Tabaks oder des Tabakrauchs für die beschriebenen Veränderungen der Thrombozytenfunktion verantwortlich sind, ebensowenig ist entschieden, welche Mechanismen die Blutplättchen unter der Wirkung des inhalierenden Rauchens adhäsionsbereit machen. Mehrere Untersucher fanden den atherogenen Bestandteil des Tabaks im Nikotin (25, 29, 49, 55). Die Vorstellungen über den Einfluß des Nikotins auf die Genese der Atherosklerose beruhen auf der Tatsache, daß Nikotin eine Katecholaminfreisetzung bewirkt (25, 54). Dabei soll es dann entweder aufgrund der katecholamin-induzierten Hyperlipidämie zum atherosklerotischen Gefäßwandprozeß kommen (7, 39), oder die durch Adrenalinfreisetzung vermittelte Hyperglykämie nach Rauchen (20, 29, 42, 50, 52) solle die erhöhte Adhäsionsneigung der Blutplättchen bewirken (56). Auch soll der durch Rauchen ausgelöste Anstieg der freien Fettsäuren im Serum eine Rolle in der Atherogenese spielen (29, 35). In mehreren Arbeiten wird auch eine allein durch Katecholaminfreisetzung bedingte erhöhte Thrombozytenadhäsivität beschrieben (1, 32, 34), wohingegen in anderen Untersuchungen auch mit hohen Katecholamindosen keine gesteigerte Adhäsionsbereitschaft der Plättchen beobachtet werden konnte (10, 23). Anderweitig wurden Experimente über die kardiometabolischen Effekte von Nikotin angestellt (8, 9), die eine toxische Wirkung des Nikotins auf Membran und Stoffwechsel der Herzmuskelzelle wahrscheinlich machten. Alle diese Untersuchungen konnten jedoch keine Befunde erbringen, welche den Einfluß des Rauchens auf die Entstehung einer Arterienverschlußkrankheit auf diesen Wegen beweisen.

Auch für die direkte Wirkung von Substanzen der Gasphase des Tabakrauches auf die Thrombozyten gibt es noch keine gesicherten Beweise. Stark verdächtigt wird das Kohlenmonoxid, den Hauptfaktor in der Genese der durch Rauchen begünstigten Atherosklerose darzustellen (5, 6, 23, 40, 46, 53).

Im Verlaufe der atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen kommt es letztlich zur Bildung eines ~~eines~~ Abscheidungsthrombus, dessen Verfestigung und Volumenzunahme durch erhöhte Aktivität des plasmatischen Gerinnungssystems erfolgt. Anzeichen für eine gesteigerte Gerinnungsaktivität im Blut von Rauchern wurden in mehreren Untersuchungen beschrieben: Merkmale der Hyperkoagulabilität im Thrombelastogramm (13, 14, 15, 22, 47), Verkürzung der Thromboplastinzeit nach Quick und der Thrombinzeit (27), Verkürzung der Gerinnungszeit (27, 47), Hyperfibrinogenämie (37) und gesteigerte Thrombinaktivität (48). Daraus ließe sich ableiten, daß Rauchen vielleicht die Blutgerinnung verkürzt und auf diese Weise die Entwicklung atherosklerotischer Gefäßalterationen erleichtert (26, 28).

Um die Potenz des Risikofaktors Rauchen in der Auslösung der kardiovaskulären Erkrankungen zu mindern, werden in der Literatur verschiedene Möglichkeiten diskutiert. Höhere Anstrengungen auf dem Gebiet der Verbraucher- und Patientenaufklärung (17) zeigten bisher wenig Erfolg, Herabsetzen der Verbrennungstemperatur des Zigarettentabaks im Experiment mit weißen Mäusen führte teilweise zum Ausbleiben der kardialen Symptomatik bei diesen Versuchstieren (51). Ein vielversprechender Ausweg wäre die Veränderung der Tabakzusammensetzung, die teilweise oder totale Elimination der Schadstoffe. Die buccale Nikotinabsorption ist pH-abhängig, Nikotin wird vollständiger in Form der freien Base absorbiert, d.h. je alkalischer der Rauch, desto vollkommener ist die Resorption (12, 43). Das pH der wässrigen Phase des Tabakrauches liegt zwischen pH 4, 5 und pH 7, 2 , die bei uns am weitesten verbreiteten Zigarettensorten ergeben sauren Rauch, wohingegen die Marken französischen Ursprungs, gemeinhin als "stark" eingeschätzt, und Zigarren einen alkalischen Rauch entwickeln, der Unterschied liegt nur in der Art der Tabakbehandlung (38).

Da es ja in den meisten Fällen von langjährigem Zigaret-

tenkonsum zutreffen dürfte, daß der Griff zur Zigarette erfolgt, um "Nikotinbefriedigung" zu erlangen (12, 43, 44, 45), so wird die Inhalation des sauren Rauches wesentlich tiefer erfolgen als die des alkalischen Rauches, da eben die Resorptionsfähigkeit der Mundschleimhaut für den sauren Tabakrauch für einen akzeptablen Nikotineffekt nicht ausreicht. Tiefer inhalieren aber bedeutet die verstärkte Inkorporation der zum Stillen des Nikotinbedarfs des Rauchers nicht benötigten zusätzlichen Tabakbestandteile. Jedoch nicht nur die Tiefe der Inhalation steigert sich, auch die Stückzahl an gerauchten Zigaretten mit saurer Rauchentwicklung nimmt beträchtlich zu. Während der jährliche pro-Kopf-Verbrauch in Frankreich vom Jahre 1930 - 1965 sich auf durchschnittliche 900 Stück belief, betrug er in Großbritannien für den gleichen Zeitraum über 2.000 Stück (12).

Es liegen Untersuchungen über Erfahrungen mit Rauchgewohnheiten und Plasmanikotinspiegeln nach Rauchen von Zigaretten mit verschiedenem Nikotin- und Kondensatgehalt (21, 44, 45) vor. Dabei zeigte sich, daß das Rauchverhalten der Nikotinaufnahme angepaßt wird, bei Zigaretten mit geringem Nikotingehalt wurde ein Anstieg an gerauchter Stückzahl und eine Verkürzung der Stummellänge verzeichnet, bei höherem Nikotingehalt der Zigaretten waren diese Befunde umgekehrt. Die Ergebnisse der Experimente lassen sich dahingehend interpretieren, daß der Plasma-Nikotinspiegel nach dem Rauchen einer Zigarette weniger vom Nikotingehalt der Zigarette oder der vorher gerauchten Stückzahl abhängt als vielmehr von der persönlichen Art, die Zigarette zu rauchen, also Inhalationstiefe und Zugfrequenz (44). Innerhalb gewisser Grenzen kann der Raucher seinen Nikotinhunger mittels Regulation der Nikotinaufnahme durch Veränderung des Rauchmusters also stillen, dies führt aber mit sich, daß der Nikotingehalt der angebotenen Zigarette hoch genug sein muß, um eine adäquate Nikotinaufnahme für den Raucher zu ermöglichen, sonst ist die Zigarette für ihn inakzeptabel. Eine Nikotinkonzentration von 0,3 mg pro Zigarette wird dabei

als untere Grenze für notwendig erachtet, und das Optimum läge bei 1,0 mg (44), wobei Kondensat- und Kohlenmonoxidwerte so gering wie möglich gehalten werden sollten. Letzteres erscheint wesentlich, denn es zeigte sich in mehreren Untersuchungen, daß nach dem Konsum nikotinfreier Zigaretten zwar die pathologischen Wirkungen auf Bronchialsystem und Herzfrequenz ausblieben, jedoch die Konzentration an Carboxyhämoglobin im Blut um das 1,5- bis fünffache gegenüber der CO-Hb-Konzentration nach dem Rauchen herkömmlicher Marken erhöht war, was von den Autoren mit der gestiegenen Resorption des Kohlenmonoxids aufgrund tieferer Inhalation erklärt wurde (2, 3, 21). Bei Patienten mit fortgeschrittener koronarer Herzerkrankung entwickelte sich dabei nach dem Rauchen nikotinfreier Zigaretten trotz geringerer kardialer Arbeit der pektanginöse Anfall signifikant schneller (2).

B) PROBLEMSTELLUNG

Abgesehen von diesen auf Rauchgewohnheiten, respiratorische und kardiale Funktion beschränkten Untersuchungen über den Effekt unterschiedlicher Konzentrationen der Tabakbestandteile ist in der Literatur kein Experiment beschrieben, das im Rahmen einer Screening-Untersuchung einmal die Auswirkungen eines längerdauernden Konsums verschiedener Produkte auf mehrere Organsysteme prüft.

Von der Arbeitsgruppe um Schievelbein wurde deshalb eine Screening-Studie durchgeführt mit der Frage: Welche Organsysteme werden durch inhalierendes Zigarettenrauchen beeinflußt, wie ändern sich die Befunde nach dem Wechsel auf ein Produkt mit anderer Zusammensetzung? Ziel der Untersuchung ist festzustellen, ob es möglich ist, durch Variierung der Konzentrationen an Nikotin und Kondensat eine Verminderung der Schädigung zu erreichen.

Innerhalb dieser Studie fiel mir die Aufgabe zu, diejenigen Untersuchungen durchzuführen, die in Beziehung zu Erkrankungen des kardiovaskulären Systems stehen. Dabei sollten auch die Erfahrungen anderer Autoren berücksichtigt werden, die diese bei Vergleichen zwischen Nichtrauchern und Rauchern gemacht hatten.

C) VERSUCHSAUFBAU UND METHODIK

1. Versuchseinheiten

In den Versuch aufgenommen wurden 20 Raucher (11 männliche, neun weibliche) im Alter von 22 bis 55 Jahren, deren Rauchgewohnheiten vor Beginn durch einen Fragebogen erfaßt wurden. Der tägliche Zigarettenkonsum lag im Durchschnitt bei zwanzig Stück. Personen mit pathologischen Werten wurden durch eine vor dem Versuch stattfindende klinische und Laboruntersuchung von der Teilnahme ausgeschlossen. Aus den 20 Probanden wurden zwei Gruppen à zehn gebildet, die Zuordnung geschah rein zufällig. Zur Teilnahme an dem im Anschluß durchgeführten Test der dritten Zigarettenmarke erklärten sich 14 dieser 20 Probanden bereit.

2. Testmaterial

Zunächst sollten zwei Zigarettenmarken A und B miteinander verglichen werden.

Werte der Rauchanalysen (in mg pro Zigarette):

	Zigarette	
	A	B
Kondensat feucht	21,5	7,1
Kondensat trocken	20,0	6,0
Nikotin	1,17	0,14

Bekannt war zunächst nur, daß es sich um zwei auf dem Markt befindliche Sorten handelte, die Marke aber und damit auch die Konzentration der Rauchinhaltsstoffe war sämtlichen Versuchspersonen unbekannt. Die Zigaretten wurden deshalb neutral verpackt und ohne Aufdruck ausgegeben.

Die anschließend zu testende Zigarette C wurde im Handel erworben und war den Probanden deshalb bekannt.

Werte der Rauchanalysen (in mg pro Zigarette):

Kondensat feucht	11,4
Kondensat trocken	10,0
Nikotin	0,59

3. Zeitlicher Ablauf

Am Tage 1 erhielt eine Gruppe die Zigarette A, die andere Gruppe die Zigarette B, die nun 14 Tage lang geraucht wurden. Eine Einschränkung der zu rauchenden Zigarettenzahl war bei keiner Sorte gegeben, d.h. jeder Proband rauchte ad libidum.

Am Tage 15 erschienen die Versuchspersonen morgens nüchtern zur Blutabnahme und erhielten danach die jeweils andere Zigarettensorte. In gleicher Weise wurde am Tag 29 die zweite Blutprobe durchgeführt, und anschließend rauchten 14 Probanden 14 weitere Tage lang die Zigarette C. Der Test endete am Tag 43 mit der letzten Blutabnahme.

Die Versuchspersonen sammelten an jedem Tag die Stummel und protokollierten die Anzahl der gerauchten Zigaretten. Außerdem wurde ihnen zu jeder Sorte ein Fragebogen vorgelegt, auf dem sie sich über die Qualitäten der jeweiligen Zigarette äußern sollten (Tab. 2).

4. Statistische Anlage

Der Versuch wurde als einfache doppelt blinde cross-over Studie angelegt. Es waren zwei Bedingungen gegeben, nämlich Zigarette A und Zigarette B, einmal in der Reihenfolge AB, und einmal BA, wobei für beide Gruppen die gleichen experimentellen Bedingungen bestanden. Wie erwähnt, geschah die Zuordnung zu den Gruppen rein zufällig. Die gemessenen Variablen wurden varianzanalytisch ausgewertet als einfache cross-over Struktur mit zwei Behandlungen; dabei ließen sich drei Effekte testen:

a) Überhang (Rest-)effekt
b) Periodeneffekt
c) Behandlungseffekt = Versuchseffekt

Die Auswertung des fortführenden Versuchs mit der dritten zu testenden Zigarette C (Vergleich der Ergebnisse der Zigarette C mit denen der Zigaretten A und B) erfolgte mit dem t-Test nach Student.

5. Gemessene Variable

a) Herz-Kreislauf und Erythrozyten-Stoffwechsel

Aktivität der Glukose-6-phosphatdehydrogenase der Erythrozyten E.C. Nr. 1.1.1.4.9
Thrombozytenzahl
Aktivität der α-Hydroxybutyratdehydrogenase E.C. Nr.1.1.1.3.0

b) Leberfunktion und Entgiftung

Aktivität der Aspartat-Aminotransferase E.C. Nr. 2.6.1.1
Aktivität der Alanin-Aminotransferase E.C. Nr. 2.6.1.2
Glukose im Blut

c) Säure-Basen-Haushalt

pH
pO_2
pCO_2
Basenabweichung
HCO_3^-

d) Gerinnung

partielle Thromboplastinzeit
Thromboplastinzeit (Quick)

6. Meßmethoden

a) Herz-Kreislauf und Erythrozyten-Stoffwechsel

Die Glukose-6-phosphatdehydrogenase katalysiert im Kohlenhydratstoffwechsel die folgende Reaktion:

Glukose-6-phosphat + NADP $\xrightleftharpoons{\text{G-6-PDH}}$ 6-Phosphogluconolacton + $NADPH_2$. Zur Bestimmung der G-6-PDH der Erythrozyten werden die roten Blutkörperchen in isotoner Kochsalzlösung gewaschen und dann mit Digitonin hämolysiert. Die Bildungsgeschwindigkeit von $NADPH_2$ nach obenstehender Gleichung ist der Enzymaktivität proportional, die Messung erfolgte bei 366 nm.

Die Zählung der Thrombozyten wurde im Counter der Firma Coulter durchgeführt.

Das im Myokard vorhandene Isoenzym der Lactatdehydrogenase, die α-Hydroxybutyratdehydrogenase, katalysiert folgende Reaktion:

α-Ketobutyrat + $NADH_2$ $\xrightleftharpoons{\alpha\text{-HBDH}}$ α-Hydroxybutyrat + NAD

Im optischen Test wird bei 334 nm die Geschwindigkeit des $NADH_2$-Verbrauchs gemessen, diese ist der Enzymaktivität proportional.

b) Leberfunktion und Entgiftung

Bei der Bestimmung der Aspartat-Aminotransferase im optischen Test entsteht aus Ketoglutarat und Aspartat in Gegenwart der AST Oxalacetat. Dieses wird unter Katalyse der Malatdehydrogenase mit $NADH_2$ zu Malat reduziert. Die Geschwindigkeit des $NADH_2$-Verbrauchs, gemessen bei 334 nm, ist der Aktivität der AST direkt proportional.

Die Alanin-Aminotransferase ist das Enzym für die Umsetzung von α-Ketoglutarat und L-Alanin zu Pyruvat. Das entstandene Pyruvat wird mit Hilfe von Lactatdehydrogenase mit $NADH_2$ zu Lactat reduziert. Die Akti-

vität der ALT ermittelt sich direkt aus dem Verbrauch an $NADH_2$.

Die Messung der Glukose im Blut nach der Hexokinase-Methode basiert auf der Phosphorylierung der Glukose, wobei in einem zweiten Schritt Glukose-6-phosphat zu 6-Phosphogluconat umgesetzt wird. Das dabei entstehende $NADPH_2$ ist Meßgröße und wird bei 334 nm bestimmt.

c) Gerinnung

Die Bestimmung der Thromboplastinzeit und der partiellen Thromboplastinzeit wurde mit den Reagenzien der Behring-Werke und dem Koagulometer von Schnitger und Gross durchgeführt.

d) Säure-Basen-Haushalt

Die Blutgasanalysen erfolgten mit dem Analysator der Firma Corning-EEL aus Venenblut.

D) ERGEBNISSE

1. Anzahl der gerauchten Zigaretten

a) Vergleich von Zigarette A und B (Tab. 1)

Eine Beschränkung der zu rauchenden Stückzahl war nicht vorgegeben, jeder Proband rauchte nach Belieben.

	Periode 1	Periode 2
Folge A B	19,6 s = 8,276	19,6 s = 6,569
Folge B A	23,8 s = 8,804	19,2 s = 8,829

Tab. 1: durchschnittlich gerauchte Stückzahl von Zigarette A und B in den beiden ersten Versuchsabschnitten

b) Vergleich von Zigarette C mit B

Die Versuchspersonen (n = 7), die zuletzt die Zigarette B geraucht hatten, rauchten von der Sorte C im Durchschnitt am Tag 21,6 Stück.

c) Vergleich von Sorte C mit A

Diejenigen (n = 7), die als letzte Marke die Zigarette A geraucht hatten, rauchten von C täglich 19,3 Stück.

2. Beurteilung der Testzigaretten A und B

Allen Versuchspersonen wurde für beide Sorten je ein Fragebogen vorgelegt, auf dem sie sich über die Qualitäten der zu testenden Zigarette äußern sollten, also etwa Geschmack, Stärke etc. im Vergleich zur vorangegangenen Zigarette (am Beginn des Versuchs war dies natürlich die jeweilige Stammarke)(Tab. 2).

	Schwindel Kopfschmerz	Geschmack leicht	Geschmack stark	Geschmack gut	Geschmack schlecht wenig	Kratzen Brennen	kein Unterschied
Zig. A vgl. mit Stamm-marke	1	7	1	5	3	2	2
Zig. B vgl. mit Stamm-marke	-	8	1	1	6	4	-
Zig. B vgl. mit Zig. A	-	7	-	1	7	2	1
Zig. A vgl. mit Zig. B	1	-	7	7	-	-	1

Tab. 2: Beurteilung der Testzigaretten

3. Meßergebnisse

a) Vergleich Zigarette A mit B

	A	B	Rest-effekt p =	Perioden-effekt p =	Versuchs-effekt p =
G-6-PDH (mU/Ery/ml)	s=137,6 451,94	s=119,65 427,96	0,5977	0,0001	0,6139
Thrombozyten G/l	s=83,09 268	s=68,69 234	0,7342	0,0709	0,1583
α-HBDH U/l	s=13,32 84,35	s=15,01 77,20	0,9291	0,0486	0,0574
Aspartat-Aminotrans-ferase U/l	s=1,48 9,35	s=2,34 9,94	0,9468	0,0079	0,1353
Alanin-Aminotrans-ferase U/l	s=3,88 10,20	s=4,03 10,34	0,6320	0,0227	0,6327
Glukose mmol/l	s=0,51 5,03	s=0,68 5,05	0,5676	0,0287	0,8776
pH -log molc.	s=0,02 7,37	s=0,03 7,36	0,2527	0,7959	0,2142
pO_2 kPa	s=0,83 3,14	s=1,33 3,44	0,6589	0,7742	0,5857
pCO_2 kPa	s=0,79 5,09	s=0,67 5,14	0,1972	0,2652	0,7861
BE mmol/l	s=1,86 - 1,73	s=2,57 - 1,87	0,6346	0,0671	0,7985
HCO_3 mmol/l	s=2,63 22,22	s=2,00 22,16	0,2226	0,1110	0,9369
PTT sec	s=3,54 42,09	s=3,19 43,55	0,5888	0,0006	0,0217
Quick	s=0,447 0,99	s=0,00 1,0			

Tab.3: Meßergebnisse nach Rauchen von Zigarette A und Zigarette B. Erklärung der statistischen Bezeichnungen auf Seite 20.
Für die Thromboplastinzeit (Quick) ergaben sich von einer Ausnahme abgesehen immer die gleichen Werte; deshalb keine statistische Auswertung (vgl. S. 19).

Im Rahmen der Anlage des Versuches als Screening-Studie erschien die Signifikanzgrenze $p \leq 0,10$ als ausreichend.

b) Ergebnisse der Zigarette C

Herz-Kreislauf und Erythrozytenstoffwechsel		
Aktivität der Glukose-6-phosphatdehydrogenase der Erythrozyten (mU/Ery/ml)	580,94	s = 85,65
Thrombozytenzahl (G/l)	251	s = 60,84
Aktivität der α-Hydroxybutyrat-dehydrogenase (U/l)	66,57	s = 8,65
Leberfunktion und Entgiftung		
Aktivität der Aspartat-Amino-transferase (U/l)	8,79	s = 1,48
Aktivität der Alanin-Amino-transferase (U/l)	9,21	s = 2,99
Glukose im Blut (mmol/l)	4,48	s = 0,27
Säure-Basen-Haushalt		
pH (-log molc.)	7,35	s = 0,04
pO_2 (kPa)	3,29	s = 1,48
pCO_2 (kPa)	5,40	s = 0,70
Basenabweichung (mmol/l)	- 1,64	s = 1,37
HCO_3^- (mmol/l)	22,76	s = 1,87
Gerinnung		
partielle Thromboplastinzeit (sec)	43,82	s = 3,46
Thromboplastinzeit (Quick)	0,10	s = 0,00

Tab. 4

c) Variable mit signifikantem Unterschied zwischen Zigarette A und C oder B und C

		Zig A	Zig B	Zig C
Aktivität der G-6-PDH	(mU/Ery/ml)	451,94	427,96	580,94
Thrombozytenzahl	(G/l)	268	234	251
α-HBDH	(U/l)	84,35	-	66,57
Glukose im Blut	(mmol/l)	5,03	5,05	4,48
partielle Thromboplastinzeit	(sec)	42,09	-	43,82

Tab. 5

E) DISKUSSION

1. Anzahl der gerauchten Zigaretten

Wie aus der Aufstellung zu ersehen ist, rauchten die Probanden in der Periode 1 (Tag 1 bis 15) eine größere Stückzahl der Zigarette B (Tab. 1).

Im ganzen gesehen wurde in der Periode 1 mehr geraucht als in der Periode 2 (Periodeneffekt $p = 0{,}0548$). Dies ist verständlich, wenn man davon ausgeht, daß es für jeden Teilnehmer eines solchen Versuches sicher zunächst etwas Besonderes darstellt, ohne Limitierung gratis erhaltene Zigaretten zu rauchen, d.h. der Verbrauch würde auch ohne Berücksichtigung der Geschmacksqualitäten der Zigarette erst einmal ansteigen, um dann in der zweiten Periode wieder abzufallen, da nun sozusagen der Reiz des Neuen vorbei ist.

Es ließe sich somit auch ableiten, daß auch insgesamt von der nikotinarmen Sorte B mehr geraucht wurde. Dies ist für die Folge B A unmittelbar ersichtlich, und für die Folge A B wäre die Tatsache beweisend, daß der Rückgang im Verbrauch (Periodeneffekt) in der zweiten Periode durch den Mehrkonsum an nikotinfreien Zigaretten ausgeglichen wird (Tab. 1).

Obwohl die Geschmacksqualitäten der Zigarette B deutlich schlechter eingestuft werden als die der Sorte A, so wurde doch mehr von ihr geraucht als von der Marke A. Dies legt den Schluß nahe, daß hier durch Veränderung der Stückzahl die Abnahme der Nikotinaufnahme pro Zigarette kompensiert wird.

Die Zigarette B wäre damit im Sinne Russells (43, 44, 45) nicht akzeptabel, da ja ein Mehr an Tabakkonsum auch einen Zuwachs an Inkorporation der anderen Rauchinhaltsstoffe mit sich bringt. Die Testpersonen erachteten die Marke B größtenteils als zu leicht. Auch in den Geschmackskriterien

ist der Unterschied deutlich: während die Sorte A in den meisten Fällen im Geschmack als gut klassifiziert wurde, war das mehrheitliche Urteil für die Zigarette B schlecht im Geschmack oder wenig oder gar keinen Geschmack (Tab. 2).

Im fortführenden Versuch mit der Zigarette C stieg der Verbrauch wieder leicht an. Dies ist etwas verwunderlich, da nach Elson (12) die durch alkalischen Rauch bedingte Erleichterung der Nikotinresorption durch die Mundschleimhaut einen Konsumrückgang nach sich ziehen sollte. Eine Erklärung dafür liegt vielleicht darin, daß eben auf Grund des alkalischen Rauches dieser Zigarette C nicht alle Probanden zu überreden waren, an diesem weiterführenden Versuch teilzunehmen, sondern sich nur 14 dazu bereit erklärten, eine "solche Zigarette zu rauchen". Unter diesen 14 befanden sich dann auch wirklich die starken Raucher dieser ganzen Versuchseinheit, und diese hoben so den Durchschnitt an.

2. Wirkungen auf die Organsysteme

a) Herz-Kreislauf und Erythrozytenstoffwechsel

Das Leitenzym der Erythrozyten ist die Glukose-6-phosphatdehydrogenase. Sie ist das Startenzym für den Nebenweg der Glykolyse, den Pentosephosphatweg. Dieser dient der Bildung von $NADPH_2$. Dieses Nucleotid ist im reifen Erythrozyten Coenzym der Glutathionreduktion. Glutathion in oxidierter und reduzierter Form bildet ein Redoxsystem, wobei 95 % als reduziertes Glutathion vorliegt. Dieses Redoxsystem hat die Aufgabe, freie SH-Gruppen vor der Oxidation zu schützen. Solche SH-Gruppen befinden sich in der Erythrozytenmembran, im Hämoglobin-Molekül und an den sogenannten SH-Enzymen (Dehydrogenasen, Hydrolasen). Verminderung der Produktion an $NADPH_2$ würde damit zur Hämolyse führen, das Hämoglobin funktionsuntüchtig machen und

durch Hemmung beispielsweise der Lactatdehydrogenase die anaerobe Glykolyse des Erythrozyten beeinträchtigen.

Beim Vergleich der Marken A und B ergibt sich ein nur unwesentlicher Unterschied in der Aktivität dieses Enzyms (Tab. 3), während eine Zunahme (um den Faktor 1,3) nach zweiwöchigem Konsum der Zigarette C zu beobachten ist (Tab. 5). Ob dies tatsächlich mit dem veränderten Mechanismus der Resorption des Nikotins und der Bestandteile des alkalischen Rauches der Zigarette C zusammenhängt, läßt sich hier nicht feststellen.

Die Thrombozytenzahl war nach dem Rauchen der Zigarette A am höchsten, fiel nach der Zigarette B ab (der Unterschied war aber nicht signifikant $p = 0{,}16$)(Tab. 3), jedoch war die Differenz zur Sorte C sowohl gegenüber A als auch B signifikant, nämlich gegenüber A erniedrigt und im Hinblick auf B erhöht (Tab. 5). Da die Konzentrationen an Nikotin und Kondensat ähnlich verteilt waren ($A > C > B$), ließe dies den Schluß zu, daß höhere Schadstoffwerte im Tabak auch eine Erhöhung der Zahl der für die Atherogenese so wichtigen Thrombozyten bedingen.

Die Serumaktivität des herzspezifischen Isoenzyms der Lactatdehydrogenase, der α-Hydroxybutyratdehydrogenase, war nach dem Rauchen der Sorte B signifikant niedriger als nach dem Rauchen der Sorte A (Tab. 3), und nach der Marke C signifikant niedriger als nach A und auch nach B (Tab. 5). Dies zeigt die geringere Toxizität der nikotin- und kondensatarmen Zigarette B auf die Myofibrillen des Myokards (8, 9). Bei der Sorte C dürfte wieder die unterschiedliche Absorption der Rauchbestandteile eine Rolle spielen.

b) Leberfunktion und Entgiftung

Die Veränderungen in den Serumaktivitäten der Aspartat-Aminotransferase und der Alanin-Aminotransferase waren bei allen drei Sorten ohne Belang. Es ist allerdings auch in der Literatur kein Fall von Schädigung der Hepatozyten

durch Tabakrauchen beschrieben.

Der Blutzucker zeigte kaum Veränderung zwischen A und B, jedoch einen signifikanten Abfall nach der Marke C (Tab. 5). Dieses Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels ist schwer erklärbar.

c) Säure-Basen-Haushalt

Die Blutgasanalysen im venösen Blut ergaben keine wesentlichen Unterschiede zwischen den drei Zigarettenmarken. Man kann damit den Schluß ziehen, daß durch Veränderung der Kriterien des Tabaks sich, zumindest auf kürzere Zeiträume, keine Beeinflussung der Atmungsfunktion erzielen läßt.

d) Gerinnung

Kein Unterschied zeigte sich in der Thromboplastinzeit. Die Quickwerte ergaben durchweg 100 %, der Mittelwert von 99 % bei Zigarette A ist nur darauf zurückzuführen, daß ein Proband einmal einen Wert von 80 % aufwies. Daher wurden die Befunde nicht statistisch ausgewertet.
Jedoch war die partielle Thromboplastinzeit nach dem Rauchen der Sorte B gegenüber A signifikant verlängert ($p = 0{,}02$) (Tab.3), ebenso nach C in Beziehung zu A ($p = 0{,}046$)(Tab.5).

Änderungen in der Thromboplastinzeit fanden auch andere Autoren nicht (47) nach Rauchen. Über Untersuchungen über die Effekte des Tabakrauches auf das intrinsic system der Blutgerinnung mit Hilfe der partiellen Thromboplastinzeit ist in der Literatur nichts beschrieben. Allerdings werden auch andere Gerinnungsparameter durch Rauchen aktiviert, wie schon erwähnt wurde (22, 27, 37, 47, 48). In diesem Versuch zeigte sich ganz klar, daß die stark nikotin- und kondensathaltige Zigarette A eine stimulierende Wirkung auf alle, mehrere oder einen der Gerinnungsfaktoren V, VIII, IX, X, XI, XII hatte.

3. Statistische Anlage

Die gemessenen Variablen wurden varianzanalytisch ausgewertet als einfache cross-over Struktur mit zwei Behandlungen. Dabei ließen sich die drei Effekte Überhang(Rest-)effekt, Periodeneffekt und Versuchseffekt testen.

a) Überhangeffekt (Resteffekt)

Ein Überhangeffekt, d.h. daß die Bedingungen der ersten Periode die Ergebnisse der zweiten Periode beeinflussen, liegt bei keinem Parameter vor.

b) Periodeneffekt

Ein Periodeneffekt, d.h. die Bedeutung, ob der für die jeweilige Zigarette gemessene Parameter in der ersten oder in der zweiten Periode bestimmt wurde, ergab sich bei $p \leq 0{,}10$ für folgenden Variablen: G-6-PDH, Thrombozytenzahl, α-HBDH, AST, ALT, Blutzucker, Basenabweichung und PTT.

Eine Miteinbeziehung der gerauchten Stückzahl im Rahmen einer Kovarianzanalyse war statistisch nicht möglich, da die gerauchten Mengen durch den experimentellen Faktor Zigarettensorte beeinflußt werden können; dies bedeutet aber, daß man die zu rauchende Anzahl hätte vorgeben müssen.

Das Zusatzexperiment mit der Zigarette C wurde mit dem t-Test nach Student ausgewertet. Da an diesem fortführenden Versuch jedoch nur 14 der zwanzig Probanden teilnahmen, war eine Einbeziehung in die statistische Auswertung des ersten Teils des Versuches nicht möglich.

Wie erwähnt, erschien im Rahmen dieses Versuches als Screening-Studie die Signifikanzgrenze $p \leq 0{,}10$ als angemessen. Für die genauere Prüfung der Ergebnisse für die Parameter innerhalb dieser Signifikanzschranke bieten sich weitere Experimente an.

F) ZUSAMMENFASSUNG

Anhand von 20 Probanden (Raucher) wurde im Rahmen einer Screening-Untersuchung der Frage nachgegangen, welche Auswirkungen konsekutives Rauchen von Zigaretten mit hohem und niedrigem Nikotin- und Kondensatgehalt auf verschiedene Blut- und Serumparameter hat. Die Probanden (11 männliche und 9 weibliche Raucher im Alter zwischen 22 und 55 Jahren) wurden in zwei Gruppen, bestehend aus je zehn Personen eingeteilt.

Eine Gruppe rauchte 14 Tage lang ad libidum die eine der beiden Testzigaretten, danach 14 Tage lang die andere Testmarke. Für die zweite Gruppe galt Entsprechendes in umgekehrter Reihenfolge. Dabei war nicht bekannt, welche der Testzigaretten die hohen und welche die niedrigen Konzentrationen an Nikotin und Kondensat aufwies.

Untersucht wurden folgende klinisch-chemischen Parameter: die Serumaktivitäten von Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, α-Hydroxybutyratdehydrogenase, Aktivität der Glukose-6-phosphatdehydrogenase in den Erythrozyten, Blutglukose, Thrombozytenzahl, Thromboplastinzeit nach Quick, partielle Thromboplastinzeit und Säure-Basen-Haushalt.

Die Untersuchung war als Doppelblindstudie angelegt und wurde varianzanalytisch ausgewertet. Dabei ergaben sich folgende signifikante Unterschiede (Signifikanzschranke $p \leq 0{,}10$): Serumaktivitätserhöhung der α-Hydroxybutyratdehydrogenase nach dem Rauchen der höher nikotin- und kondensathaltigen Zigarette gegenüber der anderen Marke, und Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit nach Rauchen der nikotin- und kondensatärmeren Zigarette im Vergleich zur stärkeren Marke.

Im Anschluß daran wurden bei 14 dieser 20 Probanden die oben aufgeführten Parameter im Blut bzw. im Serum gemessen, nachdem sie 14 Tage lang eine dritte, im Rauch alkalische Testzigarette geraucht hatten. Die Ergebnisse wurden hier mit dem t-Test nach Student ausgewertet.

Im Vergleich dieser Resultate mit den Ergebnissen nach Rauchen der nikotin- und kondensatreicheren Zigarette wurde eine signifikante Aktivitätserhöhung der Glukose-6-phosphatdehydrogenase in den Erythrozyten, eine signifikante Erniedrigung der Thrombozytenzahl, des Blutzuckerspiegels und der Serumaktivität der α-Hydroxybutyratdehydrogenase, und eine signifikante Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit gefunden.

Analog dazu waren gegenüber den Befunden nach Rauchen der an Kondensat und Nikotin ärmeren Zigarette folgende Parameter signifikant verändert: Aktivitätssteigerung der Glukose-6-phosphatdehydrogenase in den Erythrozyten, Erhöhung der Thrombozytenzahl und Verminderung der Blutglukosekonzentration (Signifikanzgrenze $p \leq 0{,}10$).

Die Notwendigkeit einer näheren Prüfung der Ergebnisse für die einzelnen signifikant veränderten Parameter wird herausgestellt.

G) LITERATURVERZEICHNIS

(1) Ardlie, N.G., G. Glew, C.J. Schwartz

Influence of catecholamines on nucleotide induced platelet aggregation
Nature 212 : 415 (1966)

(2) Aronow, W.S.

Smoking, CO, and coronary heart disease
Circulation 48 : 1169 (1973)

(3) Aronow, W.S., J. Dendinger, S.N. Rokaw

Heart rate and carbon monoxide level after smoking high-, low- and nonnicotine cigarettes. A study in male patients with angina pectoris
Ann Intern Med 74 : 697 (1971)

(4) Aronow, W.S., M.A. Kaplan, D. Jacob

Tobacco: a precipitating factor in angina pectoris
Ann Intern Med 69 : 529 (1968)

(5) Astrup, P.

CO in tobacco smoke and its influence on the development of vascular disease
Rehabilitation 25 : 11 (1972)

(6) Astrup, P.

CO, smoking and cardiovascular disease
Circulation 48 : 1167 (1973)

(7) Billimoria, J.D., H. Pozner, B. Metselaar, F.W. Best, D.C.O. James

Effect of cigarette smoking on lipids, lipoproteins, blood coagulation, fibrinolysis and cellular components
Atherosclerosis 21 (1) : 61 (1975)

(8) Brachfeld, N., P. Kuehn, M. Kawade, E. Oran

Nicotine mediated release of myocardial cell and lysosomal enzymes
Ann Inter Med 66 : 1034 (1967)

(9) Brachfeld, N., E. Oran

Effect of nicotine on myocardial metabolism
Clin Res 14 : 240 (1966)

(10) Brinson, K.

Effect of nicotine on rabbit blood platelet aggregation
Atherosclerosis 20 (3) : 527 (1974)

(11) Doyle, J.T., T.R. Dawber, W.B. Kannel, S.H. Kinch, H.A. Kahn

Relationship of cigarette smoking to coronary heart disease: second report of combined experience of Albany, N.Y. and Framingham, Mass., studies
J Amer Med Ass 190 : 886 (1964)

(12) Elson, L.A.

Nicotine availability as a factor in tobacco consumption
Br Med J 1 : 78 (1974)

(13) Engelberg, H.

Cigarette smoking and the in vitro thrombosis of human blood
J Amer Med Ass 193 : 1033 (1965)

(14) Engelberg, H.

Cigarette smoking and thrombotic coagulation of human blood. Further in vitro studies
Arch Environ Health 14 : 266 (1967)

(15) Engelberg, H., M. Futterman

Smoking and acceleration of thrombotic coagulation of blood
Circulation 34 (4) Suppl III : 96 (1966)

(16) Epstein, F.H., L.D. Ostrander jr., B.C. Johnson, M.W. Payne, N.S. Hayner, J.B. Keller, T. Francis jr.

Epidemiological studies of cardiovascular disease in total community - Tecumseh, Michigan
Ann Intern Med 62 : 1170 (1965)

(17) Fletcher, C.M.

safer cigarettes
Br Med J 2 : 613 (1975)

(18) Fletcher, E., P. Morton, C. Murtagh

Accelerated atrioventricular conduction induced by smoking in ischaemic heart disease
Br Heart J 35 : 555 (1973)

(19) Glynn, M.F., J.F. Mustard, M.R. Buchanan, E.A. Murphy

Cigarette smoking and platelet aggregation
Canad Med Ass J 95 : 549 (1966)

(20) Goldman, J.A., A. Schechter

Effect of cigarette smoking on glucose tolerance in pregnant women
Israel J Med Sci 3 : 561 (1967)

(21) Guillerm, R., G. Masurel, B. Broussolle, R.Hyacinthe, A. Simon, J. Hee

Effets cliniques et fonctionnels respiratoires de la substitution d'une cigarette à fumée peu irritante à la cigarette habituelle dans un groupe de grands fumeurs
Bronches 24 (4) : 209 (1974)

(22) Hawkins, R.J.

Smoking, platelets and thrombosis
Nature 236 : 450 (1972)

(23) Hess, K., M. Marshall

Rauchen und arterielle Gefäßerkrankungen
Med Welt 27 : 697 (1976)

(24) Heyden, S.

Risikofaktoren für das Herz. Ergebnisse und Konsequenzen der post-Framingham-Studien
Studienreihe Boehringer, Mannheim S. 29 f. (1974)

(25) Hill, P., E.L. Wynder

Smoking and cardiovascular disease. Effect of nicotine on the serum epinephrine and corticoids.
Am Heart J 87 : 491 (1974)

(26) Kannel, W.B., L.K. Widmer, T.R. Dawber

Gefährdung durch koronare Herzkrankheit
Schweiz Med Wschr 95 : 18 (1965)

(27) Kedra, M., A. Korolko

Tobacco smoking and blood clotting
Bull Pol Med Sci Hist 8 (4) : 145 (1965)

(28) Klein, H.

Zur Problematik des arteriosklerotischen Krankheitsbildes
Med Klin 61 : 1529 (1966)

(29) Klensch, H.

Mittelbare und unmittelbare Nikotinwirkungen auf das arterielle Gefäßsystem
Z Kardiol 63 : 494 (1974)

(30) Lawton, G.

Cigarette consumption and atherosclerosis: their relationship in the aorta and iliac and femoral arteries
Br J Surg 60 : 873 (1973)

(31) Leu, H.J.

Thrombangiitis obliterans von Winiwarter-Buerger
Dtsch Med Wschr 101 : 113 (1976

(32) Levine, P.H.

An acute effect of cigarette smoking on platelet function. A possible link between smoking and arterial thrombosis
Circulation 48 : 619 (1973)

(33) Löffelholz, K.

Die akuten Kreislaufwirkungen des Tabakrauchens
Hippokrates 42 : 461 (1971)

(34) McClure, P.D., G.I. Ingram, R.V. Jones

Platelet changes after adrenaline infusion with and without adrenaline blocker
Thromb Diath Haemorr 13 : 136 (1965)

(35) Murchison, L.E., T. Fyfe

Effects of cigarette smoking on serum lipids, blood glucose and platelet adhesiveness
Lancet 2 : 182 (1966)

(36) Murphy, E.A., J.F. Mustard

Tobacco and thrombosis
Am J Public Health 56 : 1061 (1966)

(37) Ogston, D., N.B. Brennett, C.M. Ogston

The influence of cigarette smoking on the plasma fibrinogen concentration
Atherosclerosis 11 : 349 (1970)

(38) Passey, R.D., M. Blackmore, D. Warbrick-Smith

Smoking risks of different tobaccos
Br Med J 4 : 198 (1971)

(39) Pozner, H., Billimoria, J.D.

Effect of smoking on blood clotting and lipid and lipoprotein levels
Lancet 1 : 1318 (1970)

(40) Rose, G.

Smoking and cardiovascular disease
Am Heart J 85 : 838 (1973)

(41) Ross, R.S.

The case for prevention of coronary heart disease
Circulation 51 : 1 (1975)

(42) Ruef, J., K.D. Bock, H. Hensel

Über die Wirkung des Rauchens auf die Muskeldurchblutung
Z Kreislaufforsch 44 : 272 (1955)

(43) Russell, M.A.

Realistic goals for smoking and health. A case for safer smoking
Lancet 1 : 254 (1974)

(44) Russell, M.A.

Plasma nicotine levels after smoking cigarettes with high, medium and low nicotine yields
Br Med J 2 : 414 (1975)

(45) Russell, M.A., C. Wilson, V.A. Patel

Comparison of effect on tobacco consumption and CO absorption of changing to high and low nicotine levels
Br Med J 4 : 512 (1973)

(46) Schievelbein, H., R. Eberhardt

Effect of tobacco smoking on the vascular system
Fortschr Med 90 : 1249 (1972)

(47) Schoendorf, T., J. Wilkening, E.E. Cliffton

Influence of cigarette smoking on some blood coagulation tests
J Med (Basel) 1 : 117 (1970)

(48) Singh, J.M., M.D. Singh

Alkaloids of tobacco and blood coagulation: effect of nicotine on thrombin and fibrinogen
Clin Toxicol 8 (1) : 43 (1975)

(49) Stefanovich, V., S. Usui

The effect of nicotine on lipid synthesis in isolated arteries
Res Commun Chem Pathol Pharmacol 6 : 993 (1973)

(50) Szanto, S.

Smokers' hypoglycemia
J Irish Med Ass 58 : 22 (1966)

(51) Trethewie, E.R.

safer cigarettes
Br Med J 2 : 749 (1975)

(52) Tsujimoto, A., S. Tanino, Y. Kurogochi

Effect of nicotine on serum potassium and blood glucose
Jap J Pharmacol 15 : 415 (1965)

(53) Wald, N., S. Howard, P.G. Smith

Association between atherosclerotic diseases and CO-Hb levels in tobacco smokers
Br Md J 1 : 761 (1973)

(54) Westfall, T.C., D.T. Watts

Catecholamine excretion in smokers and nonsmokers
J Appl Physiol 19 : 40 (1964)

(55) Wilbert, L.

Nikotinkonsum und arterielle Verschlußkrankheit
Med Klin 66 : 1190 (1971)

(56) William-Olsson, L.

Smoking and platelet stickiness
Lancet 2 : 908 (1965)

Besonderen Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. med. H. Schievelbein, der mir als Doktorvater jederzeit mit Rat und Tat beistand, sowie für die Hilfe bei der statistischen Auswertung Herrn Dr. V. Rahlfs, Institut für Datenanalyse und Versuchsplanung, München.

LEBENSLAUF

Name:	SCHLEGEL
Vorname:	Hans-Joachim
Geburtsdatum:	20. September 1951
Geburtsort:	Cunewalde/DDR
Wohnort:	Königsberger Str. 7, 8000 München 81
Eltern:	Vater: Rudolf Schlegel, kaufm. Direktor, München Mutter: Ruth Schlegel, geb. Fiedler, Hausfrau
Familienstand:	ledig
Volksschule:	1958 - 1960 in Essen 1961 - 1962 in München-Obermenzing
Gymnasium:	1962 - 1963 Max-Planck-Gymnasium, München 1963 - 1971 Luitpold-Gymnasium, München - insgesamt 9 Klassen -
Abitur:	1971
Studienweg:	Studium der Medizin an der Universität München, Medizinische Fakultät Beginn: Sommersemester 1972 Vorphysikum nach 2 Semestern 1973 Physikum nach 4 Semestern 1974 danach Studium nach AO Staatsexamen 1978